

Sulla Mailing List: uso dell'acyclovir nei pazienti dializzati

M. D'Amico¹, M. Fraticelli¹, A. Limido^{2,3}

¹ Unità Operativa di Nefrologia, Azienda Ospedaliera S. Anna, Como

² Moderatore Mailing List SIN

³ Unità Operativa di Nefrologia, Azienda Ospedaliera S. Antonio Abate, Gallarate (VA)

From the Mailing List of the Italian Society of Nephrology: Acyclovir treatment in patients on hemodialysis

In the SIN Mailing List a message published in May 2004 gave rise to an interesting debate as to the use and dosage of acyclovir in dialysis patients for the treatment of varicella-zoster infection, considering the side effects (mainly neurological) reported in patients affected by renal insufficiency. In this issue, we summarised the main pharmacological characteristics of acyclovir and the clinical indications for using this drug. Finally, we analysed the literature data concerning acyclovir side effects in the setting of renal insufficiency. As they indicate that acyclovir-induced neurotoxicity in renal insufficiency patients may be unpredictable even at reduced dosages, this should discourage the use of acyclovir when severe renal insufficiency is present, unless severe herpes infection is present and after evaluating carefully the risk-benefit. In this case, the patient has to be kept under strict medical control to early detect acyclovir-induced side effects. The use of new antiviral drugs, such as famciclovir or brivudine, to treat herpes virus infections in patients with renal insufficiency is currently not supported by sufficient data for a critical review. (G Ital Nefrol 2005; 22: 66-9)

KEY WORDS: Mailing List, Dialysis, Acyclovir, Herpes virus infections, Varicella-zoster

PAROLE CHIAVE: Mailing List, Dialisi, Acyclovir, Infezioni erpetiche, Varicella-zoster

Nella Mailing List SIN del mese di maggio 2004 il messaggio di Marco Gallo di Firenze ha sollevato un interessante dibattito sull'utilizzo e il dosaggio dell'acyclovir in emodialisi per il trattamento del virus varicella-zoster, in considerazione degli effetti collaterali (soprattutto neurologici) che si possono riscontrare nell'insufficienza renale. In questo numero della rubrica dedicata alla ML-SIN, verranno riassunti le principali caratteristiche farmacologiche dell'acyclovir e i dati di letteratura inerenti all'utilizzo e agli effetti collaterali nell'insufficienza renale.

Acyclovir: aspetti farmacodinamici e farmacocinetici

L'acyclovir (acicloguanosidina) è un analogo della guanosina divenuto l'agente antivirale di riferimento per la terapia antierpetica. Il meccanismo d'azione prevede la

fosforilazione a derivato monofosfato dalla timidina chinasi dei virus erpetici. Tramite gli enzimi cellulari viene ulteriormente fosforilato ad acyclovir-trifosfato: quest'ultimo inibisce la sintesi del DNA per azione sulla DNA polimerasi virale, agendo come terminatore di catena. Poiché la concentrazione del farmaco nelle cellule infette è 100 volte superiore a quella delle altre cellule e l'affinità della DNA polimerasi virale è 10-30 volte superiore a quella dell'enzima cellulare, ciò spiega la selettività d'azione e la bassa tossicità dell'acyclovir.

Il citomegalovirus e il virus di Epstein Barr non hanno una timidina chinasi virus specifica, il che spiega la loro bassa sensibilità all'acyclovir. Lo spettro d'azione dell'acyclovir è dunque ristretto ai virus *Herpes simplex* 1 e 2 e al virus varicella-zoster.

Le vie di somministrazione del farmaco possono essere orale, endovenosa e topica cutanea. La via endovenosa viene solitamente riservata al trattamento delle manifesta-

zioni cliniche più severe dell'infezione da virus herpetici (encefalite herpetica, zoster disseminato nel soggetto immunocompromesso).

L'assorbimento dopo dose orale è lento e variabile, compreso tra il 15 e il 30% della dose assunta. Il picco di concentrazione plasmatica viene raggiunto in 1.5 ore. Dopo applicazione percutanea non si ha assorbimento sistemico.

Il farmaco diffonde bene in tutti i tessuti e fluidi corporei, in particolare le concentrazioni nel liquido cefalo-rachidiano e nell'umor acqueo rappresentano poco meno del 50% di quelle sieriche. Il legame alle proteine plasmatiche è scarso (9-33%). L'eliminazione del farmaco avviene nelle urine, per filtrazione glomerulare e secrezione tubulare, in gran parte come composto immodificato e in quota assai minore (10-30%) come metaboliti inattivi. L'emivita negli adulti con normale funzione renale è 2.5-3 ore, ma si prolunga a 4 ore nei neonati e a oltre 20 ore nell'insufficienza renale. L'emodialisi rimuove circa il 60% del farmaco.

Indicazioni all'uso dell'acyclovir e relativa posologia

In tutte le indicazioni che seguono, l'acyclovir è considerato il farmaco di elezione, eccettuati rari casi di resistenza (ceppi deficienti in timidino chinasi):

- **Herpes labiale:** di prima scelta l'applicazione topica (5 volte al dì per 4-5 giorni), fondamentale la tempestività della somministrazione (alla comparsa dei sintomi prodromici).
- **Cheratite herpetica:** acyclovir 3% preparazione oftalmica 5 volte al dì per 7-10 giorni.
- **Herpes genitale:** nel soggetto immunocompromesso, come in quello immunocompetente, riduce la sintomatologia e abbrevia la durata della prima infezione. Non risulta altrettanto efficace nelle ricorrenze. Tuttavia una terapia soppressiva cronica è in grado di ridurre la frequenza delle recidive nel 60-90% dei casi.
Primo episodio: acyclovir 200 mg *per os* 5 volte la dì (ogni 4 ore) per 10 giorni (Prod Info Zovirax®, 2002) o, alternativamente, 400 mg *per os* 3 volte al dì per 7-10 giorni (CDC, 2002).
Ricorrenze: terapia soppressiva cronica con acyclovir 400 mg 2 volte al dì fino a 12 mesi.
- **Encefalite herpetica:** l'impiego dell'acyclovir per via endovenosa porta a una mortalità <20% e a una guarigione senza esiti neurologici del 62%. Dosaggio: 10 mg/kg e.v. infusi in 1 ora per 3 volte al dì (ogni 8 ore) per 10 giorni (Prod Info Zovirax®, 2002).
- **Herpes zoster:** è in grado di bloccare la progressione della malattia e di impedire la disseminazione viscerale nel soggetto immunocompromesso e di ridurre il dolore e l'eritema, accelerando la guarigione, nel soggetto immunocompetente. Tali risultati si ottengono se la terapia viene iniziata entro 72 ore dai primi sintomi.

NON è in grado di prevenire la nevralgia post-herpetica. La dose raccomandata è 800 mg *per os* 5 volte al dì (ogni 4 ore) per 7-10 giorni (Prod Info Zovirax®, 2002). Nel soggetto immunocompromesso è preferibile la somministrazione e.v.: 10 mg/kg peso ideale ogni 8 ore per 7 giorni.

- **Varicella:** nel soggetto immunocompromesso impedisce la comparsa di complicazioni viscerali (polmonite, epatite, piastrinopenia), altrimenti presenti nel 40-50% dei pazienti. Nel soggetto immunocompetente ridurrebbe durata ed intensità della sintomatologia in giovani-adulti, se iniziato entro 24 ore dalla comparsa dell'eruzione cutanea; la stessa efficacia non è dimostrata nel bambino. Il dosaggio negli adulti e nei bambini di peso > 40 kg è 800 mg *per os* 4 volte al dì per 5 giorni (Prod Info Zovirax®, 2002).

Aggiustamenti posologici raccomandati nella insufficienza renale

Poiché l'escrezione dell'acyclovir avviene per via renale, nell'insufficienza renale l'emivita del farmaco risulta aumentata e la posologia deve essere ridotta di conseguenza (Prod Info Zovirax®, 2002)

Somministrazione endovenosa:

- ClCr > 50 mL/min: dose e intervalli usuali
- ClCr 25-50 mL/min: dose usuale, frequenza ridotta (2 volte al dì, ogni 12 ore)
- ClCr 10-25 mL/min: dose usuale, frequenza ridotta (1 volta al dì)
- ClCr < 10 mL/min: 50% della dose usuale (5 mg/kg), frequenza ridotta (ogni 24 ore).

Somministrazione orale:

- Dose per soggetto normofunzione renale: 200 mg x 5/die.
 - ClCr > 10 mL/min: dose e intervallo usuali
 - ClCr < 10 mL/min: 200 mg x 2/die.
- Dose per soggetto normofunzione renale: 400 mg x 2/die.
 - ClCr > 10 mL/min: dose e intervallo usuali
 - ClCr < 10 mL/min: 200 mg x 2/die.
- Dose per soggetto normofunzione renale: 800 mg x 5/die.
 - ClCr > 25 mL/min: dose e intervallo usuali
 - ClCr 10-25 mL/min: 800 mg x 3/die
 - ClCr < 10 mL/min: 800 mg x 2/die.

È necessaria una dose supplementare dopo ciascuna emodialisi, non sono necessarie dosi supplementari in caso di dialisi peritoneale.

Effetti collaterali

Comuni:

- Diarrea, nausea, vomito.
- Effetti neurologici centrali: agitazione, confusione, vertigini, allucinazioni, sonnolenza

- Malessere
- Bruciore in sede di applicazione topica
- Flebite in sede di infusione endovenosa
- Transitorio peggioramento della funzione renale

Severi:

- Encefalopatia: letargia, confusione mentale, agitazione, convulsioni, coma
- Microangiopatia trombotica (soggetti immunocompromessi)
- Insufficienza renale acuta.

Effetti collaterali neurologici

L'utilizzo dell'acyclovir nell'1% dei casi è risultato complicato da letargia, tremori, confusione mentale, allucinazioni, agitazione, convulsioni, coma (1). Altri disturbi neuropsichici riportati sono: disorientamento, mioclonie, disturbi del linguaggio, iperacusia, delirium, affaticamento, mania (2, 3).

La neurotossicità dell'acyclovir è spesso associata all'uso di alte dosi di acyclovir, all'uso concomitante di farmaci neurotossici, all'insufficienza renale (3, 4-8). È più frequente con l'utilizzo del farmaco per via endovenosa, tuttavia può verificarsi con la somministrazione orale in presenza di insufficienza renale severa.

Effetti collaterali sulla funzione renale

Un transitorio peggioramento della funzione renale è stato descritto sia con l'uso endovenoso sia con l'uso orale di acyclovir (9, 10). Il produttore riporta che un transitorio danno renale si è registrato nel 5-10% dei pazienti che hanno ricevuto l'acyclovir per via endovenosa, più frequentemente nei casi di infusione rapida (meno di 10 minuti). Tale effetto avverso è più frequente negli anziani.

Il danno renale causato dall'acyclovir è dovuto a una nefropatia da precipitazione intratubulare di cristalli, che può verificarsi quando la massima solubilità del farmaco viene superata. È stata anche riportata la possibilità di necrosi tubulare acuta da acyclovir in assenza di cristalluria (11). L'uso concomitante di farmaci nefrotossici, uno stato preesistente di nefropatia cronica e la disidratazione predispongono alla nefrotossicità da acyclovir. Nella maggior parte dei casi l'insufficienza renale è transitoria e si risolve spontaneamente con la sospensione del farmaco (12).

Ne consegue che la funzione renale andrebbe monitorizzata a stretto raggio nei pazienti trattati con acyclovir e.v. e con pregressa nefropatia cronica e che bisogna avere cura di mantenere un adeguato stato di idratazione onde assicurare un'elevata diuresi.

Utilizzo di acyclovir in presenza di insufficienza renale

Diversi sono i casi riportati in letteratura di neurotossicità, in alcuni casi severa, dovuta all'impiego di acyclovir in presenza di insufficienza renale, soprattutto nei pazienti in

dialisi. La neurotossicità è reversibile con la riduzione dei livelli ematici del farmaco in seguito alla sospensione e/o al trattamento emodialitico (13-15). Nei pazienti con insufficienza renale, la posologia deve essere appropriatamente modificata in relazione al grado di insufficienza renale. Tuttavia, sono stati segnalati casi di neurotossicità alle dosi orali raccomandate di acyclovir di 800 mg x 2 in pazienti in dialisi, il che indica che anche il dosaggio ridotto raccomandato dal produttore può risultare troppo elevato. Dopo aver studiato la farmacocinetica di una singola dose di 800 mg di acyclovir in 7 pazienti in emodialisi, la simulazione al computer di diversi schemi posologici ha suggerito che una dose di carico di 400 mg di acyclovir, seguita dalla dose di mantenimento di 200 mg x 2 al dì e da una dose supplementiva di 400 mg dopo ogni trattamento emodialitico, è sufficiente a mantenere concentrazioni ematiche del farmaco in grado di inibire la replicazione virale (16). Alla luce di tali dati, appare indicato non superare la dose di mantenimento di 200 mg x 2 al dì. Tale dosaggio dovrebbe minimizzare lo sviluppo di neurotossicità, mentre la rapida eliminazione di acyclovir con l'emodialisi può costituire un ausilio diagnostico e un supporto terapeutico. Tuttavia, va tenuto ben presente che la regressione dei disturbi neurologici può richiedere alcuni giorni dalla sospensione del farmaco e dall'eventuale utilizzo dell'emodialisi per accelerarne la clearance. Infatti, l'encefalopatia dovuta all'uso di acyclovir non presenta una correlazione diretta tra i livelli ematici del farmaco e i sintomi neurologici (17).

Ciò indica che la *neurotossicità da acyclovir è un evento imprevedibile anche a bassi dosaggi e dovrebbe scoraggiare l'utilizzo di questo farmaco in presenza di insufficienza renale avanzata, tranne nei casi di infezione severa da virus herpes, dopo avere attentamente ponderato il rapporto rischio-beneficio e tenendo il paziente sotto stretto monitoraggio clinico.*

Utilizzo di altri antivirali

Le medesime considerazioni in termini di profilo di tollerabilità valgono per l'utilizzo del valacyclovir, profarmaco rapidamente e quasi completamente convertito in acyclovir a livello epatico con effetto di primo passaggio. La rapida conversione di valacyclovir in acyclovir risulta in concentrazioni plasmatiche di acyclovir 3-5 volte più elevate di quelle raggiungibili con la medesima dose orale di acyclovir.

Il dosaggio massimo raccomandato in presenza di insufficienza renale è il seguente:

- ClCr 30-49 mL/min: 1 g ogni 12 ore
- ClCr 10-29 mL/min: 1 g ogni 24 ore
- ClCr <10 mL/min: 500 mg ogni 24 ore.

È stato recentemente descritto un caso di sviluppo di neurotossicità in una paziente in dialisi peritoneale trattata con 500 mg al dì di valacyclovir per uno zoster cutaneo. Dopo 48 ore dalla sospensione del trattamento, si è avuto il recu-

però completo dello status neurologico. Successivamente, il farmaco è stato somministrato al dosaggio dimezzato di 500 mg ogni 48 ore, risultando efficace nel trattamento dello zoster e ben tollerato (18).

L'utilizzo di altri antivirali, quali famciclovir o brivudine, per il trattamento delle infezioni erpetiche nei pazienti affetti da insufficienza renale non è attualmente supportato da dati sufficienti per una valutazione critica.

Riassunto

Nella Mailing List SIN del mese di maggio 2004, il messaggio di un Collega ha sollevato un interessante dibattito sull'utilizzo e il dosaggio dell'acyclovir in emodialisi per il trattamento del virus varicella-zoster, in considerazione degli effetti collaterali (soprattutto neurologici) che si possono riscontrare nell'insufficienza renale.

In questo numero della rubrica dedicata alla ML-SIN, vengono riassunte le principali caratteristiche farmacologiche e le indicazioni cliniche dell'acyclovir. Vengono poi

analizzati i dati di letteratura inerenti agli effetti collaterali nell'insufficienza renale, che sembrano indicare come la neurotossicità da acyclovir sia un evento imprevedibile anche a bassi dosaggi e dovrebbe scoraggiare l'utilizzo di questo farmaco in presenza di insufficienza renale avanzata, tranne nei casi di infezione severa da virus herpes, dopo avere attentamente ponderato il rapporto rischio-beneficio e tenendo il paziente sotto stretto monitoraggio clinico.

L'utilizzo di altri antivirali, quali famciclovir o brivudine, per il trattamento delle infezioni erpetiche nei pazienti affetti da insufficienza renale non è attualmente supportato da dati sufficienti per una valutazione critica.

Indirizzo degli Autori:

Dr. Aurelio Limido

U.O. Nefrologia

Azienda Ospedaliera S. Antonio Abate

21013 Gallarate (VA)

e-mail: alimido@tin.it

Bibliografia

1. Arndt KA. Adverse reactions to acyclovir: topical, oral, and intravenous. *J Am Acad Dermatol* 1988; 18: 188-90.
2. Saral R, Burns WH, Laskin OL, Santos GW, Lietman PS. Acyclovir prophylaxis of herpes-simplex-virus infections. *N Engl J Med* 1981; 9: 305: 63-7.
3. Fukunishi I, Inada T, Horie Y. Manic symptoms caused by acyclovir in a hemodialysis patient. *Nephron*. 1994; 67: 494.
4. Wade JC, Meyers JD. Neurologic symptoms associated with parenteral acyclovir treatment after marrow transplantation. *Ann Intern Med*. 1983; 98: 921-5.
5. Cohen SM, Minkove JA, Zebley JW 3rd, Mulholland JH. Severe but reversible neurotoxicity from acyclovir. *Ann Intern Med* 1984; 100: 920.
6. Jones PG, Beier-Hanratty SA. Acyclovir: neurologic and renal toxicity. *Ann Intern Med* 1986; 104: 892.
7. Feldman S, Rodman J, Gregory B. Excessive serum concentrations of acyclovir and neurotoxicity. *J Infect Dis*. 1988; 157: 385-8.
8. Johnson GL, Limon L, Trikha G, Wall H. Acute renal failure and neurotoxicity following oral acyclovir. *Ann Pharmacother* 1994; 28: 460-3.
9. Swan SK, Bennett WM. Oral acyclovir and neurotoxicity. *Ann Intern Med* 1989; 15: 111: 188.
10. Beales P, Almond MK, Kwan JT. Acyclovir neurotoxicity following oral therapy: prevention and treatment in patients on haemodialysis. *Nephron* 1994; 66: 362-3.
11. Becker BN, Fall P, Hall C, et al. Rapidly progressive acute renal failure due to acyclovir: case report and review of the literature. *Am J Kidney Dis* 1993; 22: 611-5.
12. Peterslund NA, Larsen ML, Mygind H. Acyclovir crystalluria. *Scand J Infect Dis* 1988; 20: 225-8.
13. Kitching AR, Fagg D, Hay NM, Hatfield PJ, Mac Donald A. Neurotoxicity associated with acyclovir in end stage renal failure. *N Z Med J* 1997; 110: 167-9.
14. Rajan GR, Cobb JP, Reiss CK. Acyclovir induced coma in the intensive care unit. *Anaesth Intensive Care* 2000; 28: 305-7.
15. Kriebel BF, Rudy DW, Glick MR, Clayman MD. Case report: acyclovir neurotoxicity and nephrotoxicity--the role for hemodialysis. *Am J Med Sci* 1993; 305: 36-9.
16. Almond MK, Fan S, Dhillon S, Pollock AM, Raftery MJ. Avoiding acyclovir neurotoxicity in patients with chronic renal failure undergoing haemodialysis. *Nephron* 1995; 69: 428-32.
17. De Knecht RJ, van der Pyl JW, van Es LA. Acyclovir-associated encephalopathy, lack of relationship between acyclovir levels and symptoms. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: 1775-7.
18. Stathoulopoulou F, Dhillon S, Thodis H, Stathakis C, Vargemezis V. Evaluation of valaciclovir dosage reduction in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Nephron* 2002; 91: 164-6.